

SUR LES
CANCERS PRIMITIFS MULTIPLES

et sur un cas

DE

LEUCOCYTHÉMIE ET CANCER DE L'UTÉRUS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Décembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GUILLAUME RAVEL

Né le 23 Août 1856, à Villeneuve-lez-Maguelone (Hérault)



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTE DE MEDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Décembre 1894



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545927_0051

SUR LES
CANCERS PRIMITIFS MULTIPLES

et sur un cas
DE
LEUCOCYTHÉMIE ET CANCER DE L'UTÉRUS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Décembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GUILLAUME RAVEL

Né le 23 Août 1855, à Villeneuve-lez-Maguelone (Hérault)



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTE DE MEDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Décembre 1894

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
GAYET. ASSESSUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	{	OLLIER.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		FOCHIER.
Clinique des maladies mentales.		GAYET.
Physique médicale.		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.		MONOYER.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ
Zoologie et Anatomie comparée.		CAZENEUVE.
Anatomie.		FLORENCE
Anatomie générale et Histologie.		LORTET.
Physiologie.		TESTUT.
Pathologie interne.		RENAUT.
Pathologie externe.		MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		TEISSIER.
Anatomie pathologique.		X.
Médecine opératoire.		MAYET.
Médecine expérimentale et comparée.		TRIPPIER
Médecine légale.		POLLOSSON (MAURICE)
Hygiène.		ARLOING.
Thérapeutique.		LACASSAGNE.
Pharmacie.		X.
		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants	MM. WEILL,	agrégé
Accouchements.	POLLOSSON (Aug.)	—
Botanique.	BEAUVISAGE.	—

AGRÉGÉS

MM. AUGAGNEUR.	MM. DIDELOT.	MM. ROCHET.	MM. VIALLETON.
BEAUVISAGE.	GANGOLPHE.	RODET.	WEILL.
CONDAMIN.	JABOULAY.	ROLLET (ÉTIENNE)	BARRAL
COURMONT.	LANNOIS.	ROQUE.	chargé des fonctions d'agrégé
DEROIDE.	PERRET.	ROUX.	MOREAU, 11.
DEVIC	POLLOSSON (Aug.)		

M. ÉTIEVANT, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. LÉPINE Président; M MORAT Assesseur; MM. LANNOIS et DEVIC, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

L'idée première de ce travail appartient à M. le professeur agrégé Lannois. En nous indiquant comme sujet de thèse la coexistence de plusieurs cancers primitifs chez le même malade, notre maître a bien voulu non seulement nous apporter l'aide précieuse de ses conseils, mais encore nous permettre d'utiliser deux observations nouvelles qui lui appartiennent. Nous sommes heureux de lui rendre un public témoignage de notre gratitude pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli.

Que M. le professeur Lépine, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, veuille bien recevoir l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

MM. Regaud et Durbesson, internes des hôpitaux de

Lyon, ont bien voulu le premier nous céder l'observation fondamentale de notre mémoire, le second nous aider de ses conseils éclairés en anatomie pathologique et de ses connaissances en langue allemande. Nous les en remercions bien sincèrement.

INTRODUCTION

Les cas de cancers multiples primitifs ou prétendus tels ne sont pas rares dans les auteurs. Mais on ne tarde pas à s'apercevoir, en portant la critique au milieu du fouillis d'observations qui encombrent la littérature scientifique, que le plus grand nombre d'entre elles sont absolument inutilisables.

Quelles sont donc les conditions requises pour admettre dans tel cas donné le caractère primitif à chacune des tumeurs coexistant ou évoluant successivement chez un même sujet ? Beaucoup d'auteurs se sont contentés de preuves qui, pour nous, ne sont que des présomptions.

Ni l'éloignement des deux néoplasmes considérés, ni leur siège en des points où la direction des courants sanguins ou lymphatiques rend toute métastase peu vraisemblable, ni la survie considérable après leur ablation

paraissant démontrer l'absence de noyaux intermédiaires (Mercanton¹), ni la prédilection des néoplasmes malins pour des tissus appartenant au même système ou soumis aux mêmes influences morbides, traumatiques ou autres, etc., etc., ne sauraient entraîner la conviction. Il en est de même de la dissemblance microscopique des tumeurs. M. le professeur agrégé Bard a formulé en termes excellents le critérium demandé. « *Les deux tumeurs doivent posséder une structure histologique radicalement différente.* Il faut que les dissemblances ne puissent pas être le fait de l'aspect différent de deux stades de développement d'un même néoplasme; *il faut et il suffit pour cela que les deux tumeurs émanent de deux espèces cellulaires distinctes.* La preuve paraîtra plus évidente si l'espèce cellulaire constitutive de chaque néoplasme est manifestement une espèce qui se rencontre normalement dans son lieu d'apparition. La démonstration sera plus élégante encore si l'on constate l'existence de noyaux de généralisation distincts et propres à chacune des tumeurs primitives. »

A la vérité, il ne nous répugne nullement d'admettre d'une façon générale que deux tumeurs dérivées de la même espèce cellulaire puissent évoluer indépendamment l'une de l'autre. Le fait est possible, nous allions même

¹ Félix Mercanton. — Carcinomes primaires multiples. Dissertation inaugurale, Lausanne, 1893, et Revue de la Suisse romande.

dire probable. Mais la preuve de l'autonomie des divers néoplasmes est alors impossible à fournir et c'est le cas d'appliquer la formule scolastique: *Quod gratis asseritur gratis negatur*.

Il nous a paru nécessaire avant d'aborder le fond même de notre travail, de formuler, sans ambiguïté ni restrictions, les principes qui formeront la base même de nos critiques. Quelque évidents qu'ils puissent paraître, ils n'en ont pas moins été le plus souvent méconnus; et dans deux mémoires d'ailleurs très documentés publiés récemment, l'un par Robert Bucher¹, l'autre par Mercanton², les auteurs, ce dernier surtout, sont loin de leur avoir accordé la prépondérance qu'ils méritent.

Les conditions énoncées plus haut sont, on le voit, basées sur la doctrine de la spécificité cellulaire si brillamment défendue par le savant chef des travaux d'anatomie pathologique de la Faculté de Lyon.

Cette doctrine, il n'entre pas dans le cadre de notre sujet d'en entreprendre ici la démonstration. Nous ne saurions mieux faire pour cela que de renvoyer aux divers mémoires publiés par M. Bard dans les *Archives de physiologie* et dans la *Semaine médicale*, à son *Traité d'anatomie pathologique* et au rapport présenté par lui au dernier Congrès de chirurgie.

¹ R. Bucher. — Ziegler's Beiträge zur pathol. An. u. Ph., Bd. XIV, 1893.

² Mercanton. — Loc. cit.

Nous avons compris notre étude de la façon suivante :

Dans un premier chapitre, nous passons rapidement en revue les cas signalés par les auteurs français et étrangers, et sur lesquels le doute n'est pas permis.

Dans un deuxième chapitre, nous relatons plus longuement une observation due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Lannois. Cette observation, encore inédite, forme le seul côté un peu original de notre étude. Il s'agit d'un cas de cancer utérin coexistant avec une leucocythémie ganglionnaire. Or, pour faire rentrer ce fait dans la série des cas que nous nous sommes proposé d'étudier, il convenait de rappeler à ce sujet aussi brièvement que possible, les raisons sur lesquelles on peut s'appuyer pour considérer la leucocythémie comme un cancer du sang.

Dans la partie purement historique de notre travail, nous avons fait de larges emprunts à la thèse déjà citée de M. Frenkel, et au travail de M. le professeur agrégé Bard dans les *Archives générales de médecine* (mai 1892). Pour l'interprétation du cas de MM. Lannois et Regaud, nous avons mis à contribution le mémoire publié par M. Bard dans le *Lyon médical* de 1888, ainsi que plusieurs passages de son *Précis d'anatomie pathologique* où sont exposées aussi clairement que possible, les théories si séduisantes de l'histologiste lyonnais.

Ainsi comprise, notre thèse, à part l'interprétation un peu spéciale de la leucocythémie, interprétation pour

laquelle nous nous retranchons derrière l'autorité de M. Bard, se réduit à un simple exposé de faits.

Cet exposé soulève une série de problèmes des plus intéressants : ces tumeurs dont nous nous sommes efforcé de démontrer dans chaque cas l'indépendance réciproque sont-elles le fait de simples coïncidences ou leur existence simultanée est-elle commandée par une cause commune supérieure ? Quels arguments peut-on tirer de la comparaison de ces faits pour ou contre les diverses théories pathogéniques du cancer ? Y a-t-il une action réciproque de chaque tumeur sur l'autre, comme il y a une action des tumeurs en général sur l'organisme, etc., etc.

Voilà tout autant de questions dont il eût été séduisant d'entreprendre l'étude pour une plume plus autorisée que la nôtre, mais que nous avons systématiquement laissées de côté, faute de temps et de compétence.

SUR LES
CANCERS PRIMITIFS MULTIPLES
ET SUR UN CAS
DE
LEUCOCYTHÉMIE ET CANCER DE L'UTÉRUS

CHAPITRE PREMIER

Exposé des cas déjà connus.

Comme nous l'avons dit dès le début de notre travail, si l'on fait de parti pris abstraction des cas si nombreux de coexistence de deux cancers considérés comme primitifs, évoluant chez le même sujet, mais ne répondant pas rigoureusement aux conditions exigées, on se convainc aisément que les faits qui nous occupent sont très rares, si rares même qu'on a parlé pour eux de simple coïncidence¹.

Depuis la thèse de M. Frenkel (Paris, 1894) qui est le dernier travail d'ensemble paru sur la question, nous n'avons pu trouver que deux cas nouveaux : l'un douteux,

¹ Bard. — De la coexist. de 2 c. primit. chez le même sujet. Arch. gén. de méd. mai 1892, p. 18.

dû à Robert Bucher¹ et l'autre, sur l'interprétation duquel nous aurons à revenir, à M. le professeur agrégé Lannois.

L'observation détaillée du deuxième cas, qui fera l'objet de notre chapitre II, nous a été aimablement remise par M. Regaud, interne des hôpitaux de Lyon, préparateur d'anatomie générale à la Faculté, qui a bien voulu nous faire profiter des délicates recherches histologiques auxquelles il a soumis les organes de la malade de son maître M. Lannois.

Si l'on en croit M. Frenkel et la plupart des auteurs, le premier cas non douteux de la coexistence qui nous occupe est dû à Kaufmann, assistant du professeur Kocher de Berne².

OBSERVATION I (Kaufmann).

Homme de quarante-six ans.

En février 1877, le malade a présenté à la paupière supérieure gauche une petite tumeur qui fut extirpée un an après et qui récidiva trois mois plus tard. L'examen histologique pratiqué par le professeur Langhans montra qu'il s'agissait d'un épithélioma ayant son point de départ dans les glandes sébacées de la paupière.

Un an plus tard, le malade revint dans le même hôpital avec des phénomènes de rétrécissement du rectum. L'examen clinique révéla l'existence d'un cancer inopérable, quinze jours après, le malade succomba.

L'examen microscopique montra qu'on avait affaire à un épithélioma cylindrique.

¹ R. Bucher. — Zeigler's Beiträge, 1893.

² Kaufmann. — Ueber multiplen Carcinomen. Arch. v. Virchow Bd. 75, 1879.

OBSERVATION II (Chiari¹).

F..., cinquante-deux ans.

Ablation d'un volumineux carcinome de la vulve. Phlegmon consécutif, mort. A l'autopsie, on trouve un néoplasme du côlon ascendant.

L'examen histologique montre que la tumeur de la vulve est un carcinome épithélial partant de l'épiderme et la tumeur côlique un carcinome fibreux développé aux dépens des glandes de Lieberkühn.

En 1883, Beck² publie un cas absolument typique et répondant exactement aux conditions que nous avons formulées. C'est à ce titre que nous le relatons un peu plus longuement que les deux cas précédents.

¹ Chiari. — Bericht, der K. K. Krankenanstalt Rudolph Stiftung in Wien 1881, S. 437.

² Beck. — Zur Multipl. du primären Carcinomen. Prager medic. Wochenschrift, 1887.

Beck dans son mémoire cite, entre autres observations, un cas de Szumann intitulé : Carcinome de la vessie et carcinome de l'estomac. En lisant l'observation, on acquiert la conviction que l'estomac était absolument sain (Magen frei). Il s'agissait d'un volumineux cancer vésical ayant englobé le gros intestin (Mastdarm). C'est probablement par suite d'une « coquille » d'imprimeur que l'observation s'intitule : Blasen- und Magen Carcinom (pour Mastdarmcarcinom), ce qui a induit en erreur Beck d'abord, Bard ensuite.

OBSERVATION III (Beck).

F..., quarante-cinq ans. Diagnostic pendant la vie; cancer de l'utérus et cancer de l'estomac.

Autopsie. — 1° Rétrécissement annulaire, ulcéré du côlon, perméable à l'auriculaire, avec début d'évolution colloïde.

2° Epithélioma du col de l'utérus, métastases dans les ganglions lymphatiques tributaires de la région.

Examen microscopique. — On constate que la tumeur du côlon est un épithélioma cylindre, à forme carcinomateuse, avec noyaux de généralisation dans le grand épiploon. Le néoplasme a subi une dégénérescence colloïde assez accusée et son point de départ paraît avoir été dans les glandes de Lieberkühn.

Quant à la tumeur utérine, c'est un épithélioma pavimenteux développé aux dépens de l'épithélium malpighien de la portion vaginale du col.

Les noyaux métastatiques des deux tumeurs présentent des caractères identiques à ceux des néoplasmes originels.

Comme on le voit, l'observation de Beck remplit d'une façon typique les conditions exigées par M. Bard. La preuve de la nature différente des deux néoplasmes primitifs se révèle en effet ici, non seulement par les caractères histologiques radicalement différents des deux tumeurs-mères, mais encore, et comme par surcroît, par les caractères correspondants des formations secondaires.

OBSERVATION IV (Israel Abesser¹).

H..., soixante-sept ans.

Mort deux jours après l'extirpation d'un cancer de la langue.

Autopsie. — Tumeur du jejunum, intéressant la muqueuse intestinale sur une hauteur considérable. Envahissement des ganglions mésentériques correspondants.

Examen microscopique. — La tumeur linguale était un cancroïde à cellules pavimenteuses.

Le néoplasme intestinal fut reconnu pour un épithélioma cylindrique.

Il est à remarquer que le cancroïde de la langue n'avait pas eu de retentissement ganglionnaire, ce qui, sans infirmer la valeur de cette observation, la rend moins typique que la précédente.

OBSERVATION V (Küster).

F..., soixante ans.

Nodule néoplasique du sein. Cancroïde du sillon naso-jugal droit.

Les deux tumeurs extirpées successivement se montrèrent être la première un cancer glandulaire, la seconde un cancroïde épidermique.

¹ Cités par Michelsohn. — Zur Multiplicität der primären Carcinomen. Dissert. inaug. Berlin, 1889.

OBSERVATION VI (Résumée).

Carcinome du côlon descendant et carcinome de l'estomac chez une seule et même personne (Bucher¹).

S. Bernhard., soixante ans. Entré le 8 septembre 1891 à l'hôpital cantonal de Saint-Gall, section de médecine. Ni vomissements, ni méloena, ni tumeur abdominale perceptible. Mais anachlorhydrie. Perte de l'appétit et des forces. Déjà à ce moment douleurs irradiées dans les deux cuisses.

Le malade sort le 7 novembre pour rentrer en fin novembre. Les douleurs ont augmenté et se sont localisées dans la cuisse gauche, en même temps qu'apparaissaient les signes d'un phlegmon iliaque à contenu gazeux.

Le 6 décembre, le malade est transféré en chirurgie et opéré par le Dr Feurer.

Le 8 décembre, mort.

Autopsie pratiquée par le Dr Hanau.

Diagnostic anatomique. — *Carcinome du côlon descendant*, circulaire, ulcéré, avec perforation en arrière. Absès chaud, à pus sanieux, du psoas iliaque s'étendant jusqu'à la partie supérieure de la cuisse, incisé et drainé. Rétention de corps étrangers au-dessus de la tumeur sans sténose apparente.

Carcinome de l'estomac non encore ulcéré. Pneumonie lobulaire du lobe inférieur gauche. Emphysème. Atrophie

¹ Robert Bucher. — Beiträge zur Lehre vom Carcinom. Zur Casuistik und Beurtheilung der multipeln Carcinomen. Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie und Physiologie, 1893. Bd. XIV S. 85 bis 94.

sénile des divers organes. Atrophie brune du cœur. Endocardite fibreuse, verruqueuse, valvule mitrale insuffisante et léger rétrécissement mitral.

Résidus d'endocardite tricuspide. Epaissements circonscrits de la pie-mère et ostéophytes du crâne. Trois ganglions mésentériques calcifiés.

Examen microscopique.

Tumeur de l'intestin. — Carcinome à cellules très nombreuses, cylindriques, atteignant comme hauteur dans les parties jeunes de la tumeur 24 à 40 μ , dans les parties plus âgées 4-20 μ (les cellules glandulaires de l'intestin ont 16 μ). Ça et là substance muqueuse et matière albuminoïde.

Le stroma est formé dans la muqueuse et la sous-muqueuse par du tissu conjonctif fibreux dans les parties anciennes, plus embryonnaire dans les parties jeunes; dans la musculuse il est constitué par les fibres musculaires elles-mêmes.

A la périphérie de la tumeur, nombreuses figures de Langhans représentant, dans la pensée de l'auteur, le passage des glandes au processus néoplasique.

Bref, épithélioma cylindrique du type muqueux, variété à cellules hautes.

Tumeur de l'estomac. — Carcinome épithélial constitué essentiellement par des cellules cylindriques muqueuses, plus hautes dans la muqueuse, plus basses dans la sous-muqueuse.

Mensurations :

Sous muqueuse : 4 à 20 μ , avec une moyenne fréquente de 8 μ ;

Muqueuse : 18 à 24 μ ;

Cellules muqueuses ordinaires de l'estomac : 24 μ .

Masses mucoïdes plus riches que dans la tumeur du côlon.

R. Bucher conclut à deux néoplasmes primitifs. Il se base pour cela :

1° Sur la rareté des métastases gastriques qui, d'ailleurs, sont d'ordinaire multiples, siègent dans la sous-muqueuse et non dans la muqueuse, et ne vont guère sans une carcinose généralisée;

2° Sur la nécessité, pour expliquer dans le cas particulier cette métastase, d'admettre une propagation par la veine-porte avec courant rétrograde dans les veines de l'estomac;

3° Sur les différences histologiques des deux tumeurs : épithélium plus bas, évolution muqueuse plus accusée dans la tumeur gastrique;

4° Sur la possibilité de saisir directement dans l'estomac, de façon moins nette dans l'intestin, où l'on trouvait seulement des figures de Langhans, le passage des glandes de l'organe à l'épithélium hétérotopique de la tumeur.

Nous ne saurions être aussi catégorique que l'auteur. Les deux premiers ordres de preuves ne constituent que des présomptions. Les différences histo-physiologiques relevées du côté de l'épithélium fondamental et qui se réduisent à des questions de degré, nous paraissent basées sur des caractères d'ordre un peu secondaire. Quant aux prétendues formes de passage, ne peut-on les interpréter comme une réaction banale, d'ordre purement irritatif, des culs-de-sac glandulaires au voisinage d'un néoplasme?

Bref, nous avons tenu à rapporter ce cas de Bücher pour montrer combien il pouvait être difficile dans tel cas particulier de savoir si deux cancers étaient ou non primitifs.

De cette observation, nous croyons pouvoir rapprocher

les deux suivants, déjà cités par Bard, d'après Podrouzeck :

OBSERVATION VII (Orth.)

Pièce du musée de Orth.

Cancer cylindrique typique de la muqueuse du pylore.

Cancer colloïde du cæcum ayant donné un nodule secondaire sur la face séreuse de l'estomac,

OBSERVATION VIII (Chiari et Podrouzeck.)

H..., soixante-quatorze ans.

Carcimone fibreux de pylore, provenant des glandes à mucus de l'estomac.

Carcinome gélatiniforme du cæcum développé aux dépens des glandes de Lieberkühn.

Dans ces deux cas encore, les différences histologiques constatées entre les cellules fondamentales ne nous paraissent pas suffisantes pour affirmer de façon certaine que ces cellules sont d'espèces différentes. Elles nous paraissent plutôt, surtout dans le cas XI, le fait d'une évolution plus avancée dans la tumeur du cæcum.

OBSERVATION IX (citée par Bard.)

H..., soixante-cinq ans.^{ve}

Ablation d'un cancroïde de la lèvre par Velpeau.

Quinze ans plus tard, Panas extirpait au même malade un squirrhe du sein.

OBSERVATION X (Hanot, 1884.)

F... Cancer de l'utérus (sarcome). Cancer du foie.

L'examen microscopique a montré que les deux tumeurs étaient constituées sur un type différent.

OBSERVATION XI (Kretz.¹)

H..., quarante-six ans, de haute taille, émacié.

Diagnostic clinique. — Sarcome du fémur droit avec métastases du poumon et du cerveau.

Autopsie. — Tumeur du volume de la paume de la main siégeant à la partie moyenne du fémur droit, en avant et en dehors, adhérente à l'os.

Le lobe occipital droit présente à la coupe quatre tumeurs variant comme volume de celui d'une cerise à celui d'une pomme.

Enfin, on trouve dans l'œsophage, sur une hauteur de 10 centimètres et au niveau de la bifurcation de la trachée, un néoplasme à surface ulcérée.

Examen microscopique.

Eudothéliome de la dure-mère. Carcimome exulcéré de l'œsophage. Métastases des deux néoplasies primitives dans le fémur.

¹ R. Kretz. — Wiener Wochenschrift. 1893, n° 11. S. 196.
Zwei maligne Neubildungen in einem Individuum mit Metastasen beider in einem Organ.

OBSERVATION XII

Cancer primitif du col utérin (épithélioma corné) et cancer primitif de la tête du pancréas (épithélioma cylindrique.) — (Bard.)

V..., Marie, cinquante-sept-ans, dévideuse. Entre à l'hôpital Saint-Pothin le 8 août 1890. Pas d'antécédents néoplasiques héréditaires. Pas d'antécédents personnels.

Ménopause à quarante-sept ans.

Début de l'affection actuelle il y a un an environ par une métrorrhagie abondante. Depuis lors, pertes peu abondantes mais continues, sanguinolentes, nauséabondes.

Depuis six mois, crampes d'estomac à jeun, disparaissant par l'ingestion des aliments. Perte de l'appétit depuis deux mois. L'ictère dont la malade est actuellement porteuse date de trois semaines. Jamais la malade n'en avait eu auparavant, non plus que des coliques hépatiques.

Au moment de l'examen, la malade a les téguments d'un jaune très accusé, paraissant plutôt se foncer qu'aller en diminuant depuis l'entrée. L'état général est médiocre. Les pertes rouges et blanches, fétides, continuent.

Abdomen dur, un peu ballonné. Les veines superficielles sont très développées. Pas d'ascite. Le foie, très abaissé, a basculé en avant entre l'hypocondre et le flanc droit ; sur son bord inférieur, à quatre travers de doigt au-dessous de l'ombilic et descendant jusqu'à deux travers de doigt au-dessus de l'arcade de Fallope, on perçoit une saillie arrondie, adhérente au foie mais séparée de lui par une échancrure en avant et par un léger sillon sur sa face externe. La consistance en est dure, sans être ligneuse ; elle présente quelques légers mouvements sur le foie et se prolonge sur sa face

inférieure ; elle est indolente à la palpation. En dehors de ce point, le foie est résistant mais non bosselé. (La saillie dont il vient d'être question, est la vésicule biliaire distendue.)

Légère hypertrophie splénique.

Au toucher, on sent les parois du vagin un peu indurées, surtout à droite ; le col de l'utérus est légèrement entr'ouvert et laisse assez facilement passer l'index. Les bords de l'orifice sont indurés et en pénétrant dans le col on sent des parois irrégulières, dures et tomenteuses. Le doigt se couvre d'un liquide séro-sanguin d'odeur caractéristique. Quelques ganglions très petits dans les diverses régions ganglionnaires et même dans la région cervicale. Pendant environ un mois, l'ictère varie d'intensité, la vésicule augmente, puis diminue de volume.

A aucun moment la face convexe du foie, devenue pourtant très accessible, ne présente de nodules.

Pas d'œdème.

Prurit généralisé très intense.

Rien de bien remarquable au cœur ni aux poumons.

Mort, le 3 novembre.

Autopsie le 4 novembre.

L'abdomen ne contient pas d'épanchement notable ; pas d'adhérences ni de foyers inflammatoires autour des diverses parties du tube digestif.

Le foie est un peu abaissé mais de volume normal (1400 grammes) ; la surface en est lisse, sans aucun noyau ni nodule néoplasique ; la teinte est verdâtre, ictérique, foncée, uniforme. Sur la coupe, les gros canaux biliaires sont dilatés, ils ne contiennent pas de calculs, ils sont remplis par une bile verdâtre filante. Pas de sclérose apparente. Nulle part de points inflammatoires autour des canaux dilatés.

La vésicule est considérablement dilatée, piriforme, atteignant le volume d'une grosse poire, ses parois sont transpa-

rentes, amincies ; elle contient dans son intérieur un assez grand nombre de calculs biliaires à facettes, perdus dans un liquide d'aspect purulent, blanchâtre, opaque, mais très riche en mucine filante ; les parois détergées présentent leur aspect normal.

La dilatation de la vésicule biliaire se continue sans ligne de démarcation jusqu'à un noyau néoplasique très dur, adhérent au hile du foie, en continuité intime avec le pancréas dont il occupe la tête, mais n'ayant pas envahi les parties voisines et notamment laissant intact l'hiatus de Winslow. La tumeur est de petites dimensions, interposée entre le pancréas et le foie, laissant intact le duodénum auquel elle n'est pas adhérente. Le canal cholédoque est ainsi comprimé, on ne peut ni le cathétériser ni même le reconnaître au sein de la tumeur. Quelques ganglions très petits au voisinage. Il est impossible de dire à l'œil nu si la tumeur a pris naissance dans l'intérieur même de la tête du pancréas ou à son voisinage immédiat. L'utérus est petit, sa cavité un peu dilatée ; il se laisse facilement arracher par traction du vagin, rigide et envahi par le néoplasme. Le col est oblitéré par la tumeur, très dure, très résistante aux ciseaux et nullement végétante. Le bas-fond de la vessie commence à être envahi. Le rein gauche (170 grammes) est le siège d'une hydronéphrose commençante encore peu accusée ; le rein droit (90 grammes) est réduit à une coque peu épaisse, le bassin et les calices sont très dilatés ; la lésion est d'ailleurs parfaitement aseptique.

La rate est normale (120 grammes).

Examen histologique. — L'examen histologique a porté sur un fragment de la tumeur du col de l'utérus, sur un fragment prélevé sur la tumeur de la tête du pancréas, sur des fragments du foie et des reins. La tumeur utérine répond au type classique de l'épithélioma lobulé ; sur un fond constitué

par le tissu fibro-musculaire de l'organe, on constate de nombreux îlots néoplasiques, pleins, arrondis ou à contours irréguliers, constitués par des cellules pavimenteuses du type épidermique ; le centre d'un certain nombre d'îlots présente une évolution cornée très caractérisée, on ne constate cependant pas de globes cornés tout à fait identiques à ceux des tumeurs cutanées.

La tumeur pancréatique répond à la disposition de l'épithélioma cylindrique ; on constate encore, çà et là quelques vestiges de tissu glandulaire en voie de destruction ; le tissu fibreux est abondant, mais le tissu néoplasique est constitué par des cellules épithéliales tapissant des tubes arrondis. Ceux-ci se divisent en deux catégories ; les uns présentent une lumière centrale assez large, circonscrite par une seule couche de cellules épithéliales cylindriques, hautes, claires, présentant un petit noyau périphérique, les autres sont obstrués par des cellules épithéliales plus globuleuses, à protoplasma clair, transparent, à noyau petit, de même nature que les précédents, mais moins avancés en évolution. Dans la plupart de ces tubes les cellules périphériques présentent une évolution cylindrique plus accusée que celle des parties centrales mais moins nette que celle du revêtement des tubes dont la partie centrale est vide.

Le foie présente une dilatation marquée du réseau capillaire et quelques dépôts granuleux de pigment biliaire. Le tissu conjonctif des espaces de Kienan est le siège d'une sclérose insulaire modérée, mais très nette ; les veines portes qu'ils contiennent sont notablement dilatées, sans présenter de lésions de leur paroi interne. Les canalicules biliaires sont très apparents ; mais il ne paraît pas y avoir de canalicules néo formés.

L'examen du rein droit montre les caractères habituels de l'hydronéphrose purement mécanique ; on ne rencontre pas

d'îlots embryonnaires ; les glomérules sont conservés, leurs anses capillaires dilatées ; les tubes contournés sont atrophiés et en collapsus.

OBSERVATION XIII (Lannois et Courmont¹)

*Cancer primitif de l'œsophage (épithélioma pavimenteux)
et cancer primitif de l'ampoule de Vater (épithélioma cylindrique).*

L... Pierre, soixante dix-sept ans, charpentier. Entré le 19 novembre 1893, salle Saint-Jean, mort le 26 novembre 1893.

Antécédents héréditaires : père mort d'accident, mère morte en couches ; tous deux avaient d'excellentes santé. Pas d'antécédents néoplasiques dans sa famille.

Antécédents personnels : bonne santé habituelle, pas de rhumatisme, pas de syphilis peu d'alcoolisme ; pas d'autre, maladie antérieure qu'une bronchite qui l'obligea, il y a cinquante ans, à faire un séjour de trois mois à l'hôpital.

Les fonctions digestives ont toujours été normales jusqu'à l'affection actuelle.

Celle-ci a débuté au mois de juin 1893 par une diarrhée qui s'est établie subitement et a persisté pendant un mois ; le malade allait à la selle jusqu'à dix fois par jour. Pas de renseignements exacts sur la nature de ces selles. Depuis ce moment, le malade a perdu l'appétit et ses forces, dit-il, ont très rapidement disparu. Puis il remarqua qu'il avalait difficilement les solides. Depuis un mois (c'est-à-dire au bout de quatre mois et demi seulement), il ne peut plus avaler

¹ Lannois et Courmont. — Revue de médecine, 10 avril 1894.

d'aliments solides sans que ceux-ci ne soient promptement évacués par régurgitation ; les liquides seuls peuvent passer.

Pas d'hématémèse ni de méléna.

Pas de vomissements gastriques.

Constipation depuis plusieurs jours.

Pas de manifestations morbides des autres organes, pas de douleur abdominale, le malade se sent seulement « barré », selon son expression, au niveau du creux épigastrique.

Actuellement. — Le malade présente à première vue un aspect cachectique, les membres sont amaigris, les traits, tirés les pommettes saillantes, les yeux légèrement enfoncés dans l'orbite. La peau est terreuse, pas de teinte jaune paille, pas d'ictère.

A l'examen de l'abdomen on trouve un estomac de volume normal, non dilaté. La palpation ne révèle l'existence d'aucune nodosité au niveau de l'estomac ou des autres organes abdominaux. Aucune douleur à la palpation.

L'abdomen est d'ailleurs souple et non ballonné.

Le *foie* ne présente rien d'anormal à la palpation ni à la percussion.

Cœur régulier, normal : les pouls sont égaux et synchrones aucun signe d'anévrysme thoracique, pouvant comprimer l'œsophage.

Poumons. — Râles de bronchite disséminés. Expectoration muqueuse.

Les *urines* sont abondantes et donnent par l'acide azotique un léger brouillard d'albumine.

Température normale.

Examen des fonctions de déglutition. — Le malade ne peut plus avaler d'aliments solides sous peine de les rendre immédiatement par régurgitation : il sent d'ailleurs que ceux-ci sont arrêtés et ne passent pas dans l'estomac.

Les liquides seuls peuvent passer.

Si on ausculte le long de la colonne vertébrale pendant que le malade déglutit, on entend les bruits normaux de la déglutition des liquides jusque vers le cardia : vers ce point l'écoulement du liquide semble se ralentir et s'accompagne d'un bruit de glouglou.

Par l'exploration à la sonde œsophagienne on se rend compte que la plus petite des olives (n° 2) ne peut franchir le point rétréci et est arrêtée à 36 centimètres des arcades dentaires.

Le malade ne peut donc se nourrir qu'avec des liquides, mais en somme s'alimente très peu.

Constipation opiniâtre.

Le traitement de Brissaud (chlorate de soude à la dose de 10 grammes par jour) est employé pendant une quinzaine de jours ; au début, le malade semble mieux avaler, puis ne tarde pas à déglutir avec la même difficulté.

2 décembre. — L'état du malade est toujours le même avec cachexie progressive. La déglutition des liquides eux-mêmes devient difficile, mais toujours pas de douleur.

Un nouvel examen de l'abdomen ne décèle rien du côté de l'estomac ni du foie, mais à droite de l'appendice xyphoïde on sent profondément un peu d'empâtement diffus qui paraît indépendant du foie et de l'estomac et que l'on croit pouvoir rattacher à la présence de quelques ganglions hypertrophiés et dégénérés.

Anémie générale de plus en plus marquée, teint terreux plutôt que jaune paille ; pas d'ictère.

22 décembre. — Le malade tousse, expectore quelque crachats rouillés. L'auscultation ne révèle que quelques râles humides à la base du poumon gauche.

Léger délire la nuit. Etat général plutôt aggravé.

Pas d'ictère.

26 décembre. — Mort du malade.

Autopsie. — *A la partie inférieure de l'œsophage,* on trouve une tumeur s'étendant sur une hauteur de quatre travers de doigt environ, n'empiétant pas sur la muqueuse stomacale. Cette tumeur ne présente que quelques points ramollis, elle est dure dans son ensemble et sa surface est noirâtre et bosselée ; elle a amené un rétrécissement complet du conduit œsophagien ; elle est ulcérée et creusée en certains points de petites anfractuosités où on trouve des débris alimentaires (pépin de mandarine). A la coupe, elle est résistante et présente une surface consistante de couleur blanc grisâtre. Quelques adhérences autour de la tumeur.

Peu de ganglions cancéreux, pas de ganglions sus-claviculaires.

Pas de foyer de généralisation à l'estomac, ni au foie.

Au duodénum, on trouve une autre tumeur plus petite.

Elle occupe exactement le point où la tête du pancréas s'accôle à la deuxième portion du duodénum ; l'ampoule de Vater est comprise dans la tumeur, mais n'en occupe cependant pas le centre, celle-ci paraissant s'être développée surtout à droite et en avant.

Le canal cholédoque, loin d'être obstrué, s'ouvre largement dans l'intestin au milieu du néoplasme même et semble plutôt dilaté en ce point comme si la tumeur l'avait élargi par un accroissement excentrique ; on passe facilement un stylet par le cholédoque sans léser aucun point de la tumeur. Celle-ci est un peu plus large qu'une pièce de cinq francs et fait saillie à l'intérieur de la lumière duodénale sous forme d'un champignon fongueux, extrêmement ramolli, de couleur blanc rosé, laissant au doigt quelques débris d'une matière blanchâtre pulvérulente. A la coupe, on voit que la tumeur ramollie dans sa portion périphérique est plus résistante vers les tuniques intestinales qu'elle a envahies.

Pas de ganglions mésentériques ni autour du pancréas.

Pas de noyau de généralisation dans les autres organes.
Rien sur le reste du tube digestif soigneusement examiné.

Le pancréas est absolument sain en tous ses points.

Les voies biliaires ne présentent rien de particulier, sauf ce que nous avons décrit à l'embouchure du cholédoque; le reste de ce canal, les canaux cystique et hépatique ne sont pas dilatés; la vésicule est de forme et de grandeur normales.

Le foie (1530 gr.) ne présente rien d'anormal à la vue, ni à la coupe.

La rate (245 gr.) est entourée d'une capsule très épaissie dont la moitié supérieure est infiltrée de sels calcaires qui lui donnent un aspect véritablement osseux.

Les reins (280) ne présentent rien d'anormal.

Le cœur (290) est normal, sauf un léger athérome des valvules.

L'aorte est très athéromateuse au niveau de sa bifurcation iliaque.

Les poumons (D. : 430 gr., G. : 630 gr.) sont tous deux emphysémateux avec de la congestion des bases, surtout à gauche.

Pas de pleurésie. Sur la plèvre diaphragmatique gauche on trouve un noyau osseux et cartilagineux de l'étendue d'une pièce de 2 francs, épais de 1 centimètre, évidemment en rapport avec la plaque similaire de la rate.

Examen histologique. — Il a été fait au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté avec l'aide de M. Paviot, préparateur.

La tumeur de l'œsophage répond au type le plus parfait et le plus indiscutable des épithéliomes pavimenteux du type épidermique corné.

Dans les parties ulcérées, le tissu cancéreux est formé par des traînées orientées dans tous les sens de cellules granu

leuses, à noyau difficilement visible et dont le protoplasma est légèrement coloré en jaune par le picro-carmin.

Ces cellules entourent des globes cornés très nombreux ; il y a même de véritables traînées dont le centre est transformé en cellules aplaties, allongées et entièrement kératinisées. Plus profondément, les globes cornés deviennent plus rares et le tissu cancéreux est représenté par des traînées de cellules rouges du corps muqueux de Malpighi. Il a fait disparaître les éléments de la muqueuse et de la sous-muqueuse et on le voit pénétrer sous la forme de ces mêmes traînées dans les faisceaux musculaires de l'œsophage.

Dans les points non ulcérés, on voit que le revêtement épidermique de la muqueuse est troublé très loin ; les papilles ont à peu près disparu, la couche génératrice n'est plus franchement cubique et les strates qui lui sont superposés ont considérablement augmenté d'épaisseur. Au même niveau, dans la sous-muqueuse, on peut retrouver des traces de la *muscularis mucosæ* fragmentée par places, et une infiltration de cellules cancéreuses sous forme de travées et d'îlots.

La tumeur de l'ampoule de Vater présente un type bien différent. C'est un tissu très net de *cancer cylindrique*.

Au niveau du point considéré, la ligne des glandes de Lieberkühn est à peu près complètement respectée. Ces glandes sont notablement allongées, sont toutes assez bien marquées par une double ligne de cellules cubiques à noyaux volumineux. Il est bien manifeste que le tissu interglandulaire a subi une réaction inflammatoire notable.

La sous-muqueuse est très épaissie, son tissu est plus riche en cellules fixes que d'ordinaire, les vaisseaux que l'on y rencontre présentent de la périartérite manifeste.

C'est dans la sous-muqueuse que l'on voit apparaître les premières formations cancéreuses.

A sa limite externe on voit s'accuser une réaction conjonc-

tive intense et c'est de ce point que partent les travées formant les alvéoles à cellules cancéreuses.

Le tissu conjonctif qui forme ces alvéoles n'est pas très adulte, est pauvre en cellules fixes et formé de fibrilles nombreuses et ténues.

Quant aux alvéoles mêmes, elles présentent pour la plupart au contact des travées conjonctives une ligne de cellules cylindriques dont certaines présentent un plateau très net. Leur protoplasma est fortement granuleux, masquant la vue des noyaux qui paraissent cependant volumineux, allongés, réfugiés vers le pôle adhérent de la cellule dont il occupe les deux tiers. En dehors de ces lignes d'épithélium prismatique qui font d'ailleurs de nombreux plis et replis, les cellules perdent leur caractère cylindrique pour faire place à des cellules irrégulières remplacées elles-mêmes au centre de l'alvéole par un magma granuleux et informe. D'ailleurs la plupart des alvéoles se sont vidées à la coupe et n'ont plus que la ligne prismatique. Comme degré d'envahissement, la tumeur s'étend jusqu'à la tunique de fibres musculaires lisses du duodénum, qui est en certains points fragmentée et pénétrée par les prolongements cancéreux.

Ce dernier caractère semble indiquer que la tumeur duodénale était contemporaine de la tumeur œsophagienne: on peut dire du moins que toutes deux présentent le même degré d'envahissement.

OBSERVATION XIV (Netter¹.)

*Cancer primitif de l'œsophage (épithélioma pavimenteux)
et cancer primitif du gros intestin (épithélioma
cylindrique).*

Une femme, âgée de cinquante-neuf ans, entre à l'hôpital

¹ Netter in th. Frenkel.

au mois d'avril 1894, salle Cruveilhier, dans le service de M. Netter à l'hôpital Tenon.

Elle a présenté tous les signes cliniques d'un rétrécissement cancéreux de la partie inférieure de l'œsophage.

Cette dame a déjà fait un séjour chez M. Barié qui a porté le même diagnostic. A plusieurs reprises on lui a fait le cathétérisme.

Au moment de son entrée dans le service elle a présenté des signes de cachexie très avancée.

Au palper abdominal, facilité par une scoliose très marquée, on a constaté deux noyaux manifestement cancéreux.

La cachexie présente des progrès incessants et la malade succombe sans incident nouveau après avoir séjourné trois semaines dans le service.

A l'autopsie. — Les deux reins, dont les dimensions paraissaient normales, ne présentent rien de particulier. Le foie est normal. L'estomac ne semblait pas augmenté. Outre la tumeur œsophagienne qu'on s'attendait à rencontrer on a trouvé dans le gros intestin plusieurs rétrécissements cancéreux, séparés par des portions d'intestin normal.

Partant de ce fait que, dans l'immense majorité des cas, les rétrécissements de l'intestin sont dus aux carcinomes primitifs, nous avons penché vers cette dernière probabilité par l'aspect macroscopique de l'intestin, ce dont l'examen microscopique nous a donné la preuve absolue.

Examen histologique.

Sur des coupes de la tumeur œsophagienne on constate, au milieu du tissu conjonctivo-musculaire, riche en vaisseaux, un grand nombre d'éléments épithéliaux, formant des tubes ou des globes épithéliaux.

Au contact immédiat de ces derniers le tissu conjonctif est

infiltré de petites cellules embryonnaires, qui deviennent beaucoup plus rares dans les parties du stroma dépourvues d'éléments épithéliaux.

Les tubes ou les globes épithéliaux sont, en effet, constitués par des cellules épithéliales plates ou cylindro-coniques, surtout à la périphérie, constamment disposées bout à bout formant des traînées et des diverticulum d'une extrême irrégularité.

Dans les globes pleins ces éléments épithéliaux sont tassés les uns contre les autres et sont légèrement déformés.

Cà et là, les globes sont réduits à quelques cellules placées bout à bout et sont dissociés par un tissu conjonctif fibrillaire et infiltré, de cellules embryonnaires.

En résumé. — Il s'agit d'un épithéliome de l'œsophage à cellules pavimenteuses du type épithélial épidermique.

Sur des coupes de la partie végétante de la tumeur intestinale qu'il faut traiter selon nous par des procédés spéciaux de fixation et d'inclusion, on voit des tubes glandulaires, entortillés et ramifiés en tous sens et qui sont formés de cellules cylindriques. Ces dernières, de dimensions énormes, sont mal limitées ; leur protoplasma est granuleux ; le noyau volumineux et allongé se trouve vers le pôle en rapport avec le septum conjonctif.

Le tissu conjonctif inter-glandulaire est bien développé et infiltré de petites cellules, état caractéristique de toute néoplasie épithéliale.

En résumé, il s'agit d'un carcinome de l'intestin à cellules cylindriques, développé aux dépens des cryptes de Lieberkühn.

A ces quatorze observations se résument les cas scientifiquement et rigoureusement prouvés de cancers doubles. Et encore avons-nous dû faire des réserves pour trois d'entre eux.

Ainsi que nous le disions dans notre introduction, il nous resterait à examiner en détail une foule de questions du plus haut intérêt soulevées par cet exposé de cas.

Deux problèmes surtout nous paraissent particulièrement dignes d'attention.

L'un, tout clinique, est relatif aux difficultés particulières de diagnostic que peut susciter la coexistence de deux cancers, soit que, l'un dominant la scène pathologique, l'autre soit méconnu ou interprété comme une métastase, soit que chaque néoplasme soit capable d'influencer la biologie propre de son congénère.

L'autre problème, d'ordre plutôt spéculatif, consisterait à rechercher quel appui peuvent rencontrer dans ces observations les théories diverses proposées pour expliquer l'étiologie et la genèse du cancer : théorie diathésique, théorie parasitaire, théorie de la monstruosité du développement cellulaire, etc., etc. Il semble, du moins *a priori*, que c'est surtout dans des faits de ce genre que la ou les causes devraient être moins insaisissables puisqu'elles paraissent avoir agi avec une intensité toute particulière. Mais de pareilles questions, touchant aux plus fines subtilités de la clinique et aux plus délicates recherches de microbiologie, d'histologie pathologique et même d'embryogénie, étaient, nous l'avouons, bien au-dessus de nos faibles forces et nous avons préféré nous borner au rôle modeste de rapporteur.

CHAPITRE II

Un cas de leucocythémie ganglionnaire et de cancer de l'utérus. — Essai d'interprétation.

Nous commençons par donner ici l'observation de MM. Lannois et Regaud. Bien que plusieurs passages en soient quel que peu étrangers à la question qui fait l'objet de notre mémoire, nous n'hésitons pas, en raison de son haut intérêt, à la reproduire *in extenso*.

OBSERVATION XV

(Due à l'obligeance de M. Regaud, interne du service).

A. M..., cinquante-huit ans, ménagère, entre à Sainte-Marthe (service de M. le professeur agrégé Lannois) le 7 juin 1894.

Père et mère morts de maladies indéterminées il y a très longtemps. Ni frères ni sœurs. La malade ne donne pas de renseignements précis sur ses antécédents personnels. Elle a toujours eu une santé assez bonne.

Vers 1890, elle fut soignée pendant trois semaines à l'Hôtel-Dieu pour une maladie de poitrine.

Ménopause il y a une douzaine d'années. Elle s'est mariée il y a huit ans et n'a pas eu d'enfants.

Il y a trois ans, séjour de huit mois à l'hôpital de la Croix-Rousse, chez M. Josserand pour de l'ecthyma accompagné de phénomènes généraux. Elle paraît avoir eu à ce moment des manifestations laryngées, car M. Garel fut sur le point de lui faire une trachéotomie et on se contenta de lui faire du tubage(?). On paraît avoir soupçonné à ce moment la syphilis sans preuve certaine. Il ne serait cependant pas étonnant que la malade ait contracté la syphilis conjugale.

Elle est sortie bien rétablie de l'hôpital de la Croix-Rousse.

Depuis environ deux ans, elle a des pertes blanches qui vont en augmentant et ont une odeur fétide. Jamais elle n'a eu de douleurs dans l'abdomen ; jamais elle n'a éprouvé de cuisson en urinant. Elle ignore si son mari a eu un écoulement. En janvier dernier, un mois après une chute assez grave, elle eut une métrorragie très abondante qui l'affaiblit beaucoup. Elle en a eu une seconde il y a quelque temps. Elle a maigri et pâli depuis le mois de janvier.

Les ganglions multiples qu'elle présente actuellement paraissent dater de son séjour à la Croix-Rousse il y a trois ans. M. Josserand les aurait déjà constatés.

Etat actuel. — Malade amaigrie, pâle, se plaignant seulement d'une grande faiblesse.

Toucher vaginal. — Col très bas, bourgeonnant, dévié à gauche et immobile. Le cul-de-sac postérieur et le cul-de-sac gauche ont disparu. Le doigt pénètre dans une cavité bourgeonnante, saignant facilement. La paroi vaginale présente en plusieurs points des indurations.

Pas d'odeur fétide. Il est vrai que des lavages ont été pratiqués depuis hier.

Système lymphatique. — On trouve des ganglions hypertrophiés dans toutes les régions qui présentent normalement des ganglions. Dans chaque aisselle, il existe une masse du volume d'une grosse orange, saillante, multilobée, mobile. Dans l'aisselle droite, la peau présente des ramifications veineuses abondantes et dilatées. La malade a eu dans sa jeunesse un abcès froid costal dans la région mammaire gauche.

Il existe également un chapelet ganglionnaire tout autour du cou, chapelet continu, formant comme un bourrelet sous-maxillaire. On trouve également des ganglions sus-claviculaires, sterno-mastoïdiens, le long des bords du trapèze, dans les fossettes de la nuque. Ganglions géniens très nets, près de la commissure labiale gauche. Ganglions épitrochléens des deux côtés.

Ganglions ilio-lombaires. Ganglions inguinaux très gros. Pas de ganglions poplités accessibles. Le ventre est ballonné mais souple et indolore. La palpation profonde révèle des ganglions le long de la colonne vertébrale.

La *rate* est volumineuse. La matité en est plus étendue que normalement et déborde les fausses-côtes.

Le *foie* déborde de trois travers de doigt, le bord inférieur des fausses-côtes.

Au *cœur*, la pointe bat dans le cinquième espace intercostal. Le premier bruit est légèrement soufflant. A gauche, les deux bruits prennent un léger timbre de frottement.

Du côté de l'*appareil respiratoire*, on note une expectoration muco-purulente peu abondante.

1^{er} juillet — La malade vient d'avoir une forte hémorragie ayant duré quatre à cinq jours.

10 juillet. — Depuis une huitaine de jours, on remarque que les ganglions sous-maxillaires ont un peu diminué de volume et sont plus nettement séparés les uns des autres.

Aujourd'hui, on note une éruption abondante de gros boutons acnéiques presque furonculoux, sur les fesses et la partie postérieure des cuisses. Il en existe également deux sur la main gauche.

La malade se plaint d'une sensation de barre épigastrique et ses jambes présentent un œdème mou plus marqué le soir.

Urines. — Très léger disque d'albumine.

16 juillet. — Depuis le 12, la malade éprouve vers le soir de légers frissons. La température qui jusqu'alors avait oscillé autour de 38 degrés est montée le 12 au soir à 40 degrés.

13 juillet. — M. = 37°8. S. = 41°

14 juillet. — M. = 37°6. S. = 39°5

15 juillet. — M. = 38°4. S. = 4°

Il y a de la constipation. Le ventre est ballonné et l'on a tous les signes d'un épanchement abdominal diffus.

Mort.

L'*examen du sang* avait été pratiqué quinze jours auparavant. En voici les résultats :

Globules rouges = 3.000.000.

Globules blancs = 120.000 soit un globule blanc pour 25 rouges.

Les globules blancs appartiennent presque tous à la catégorie des lymphocytes. Ce sont des éléments très petits, tous égaux aux globules rouges ou plus petits qu'eux. Ils ont un noyau uniformément colorable, entouré d'un protoplasma peu abondant.

Autopsie. — 17 juillet 1894. Trente-deux heures après la mort.

Cadavre passablement conservé.

A l'ouverture de l'abdomen, on trouve environ demi litre d'une sérosité louche. Les anses de *l'intestin* grêle sont un peu rougeâtres par places. Quelques dépôts fibrineux surtout

autour du foie : en somme très légère péritonite. Il existe quelques adhérences entre le fond de la vésicule biliaire et le duodénum. A part ces lésions extérieures, le tube digestif exploré dans toute sa longueur ne présente rien d'anormal, en particulier les *plaques de Peyer* ne sont pas plus apparentes qu'à l'état physiologique.

Le *pancréas* paraît sain. Il a seulement contracté quelques adhérences avec la rate.

Le *foie* est énorme (poids = 2,400) sans adhérences anormales au diaphragme. On remarque à sa surface quelques taches blanchâtres. A la coupe, le parenchyme est rougeâtre, irrégulièrement marbré de taches blanchâtres qu'on attribue à des dépôts lymphoïdes. La vésicule biliaire contient un gros calcul friable, unique.

La *rate* est très grosse (poids = 595 grammes). Elle est profondément enfoncée sous les côtes dont elle n'atteint pas le bord libre. De solides adhérences l'unissent aux organes voisins. Sa consistance est très ferme, le parenchyme en est rouge pâle uniforme. Il existe une périsplénite très marquée.

Après ablation du tube digestif, du foie et de la rate, il reste un très gros paquet de ganglions hypertrophiés à des degrés fort divers. Outre les ganglions mésentériques d'autant plus volumineux qu'on se rapproche davantage de la colonne, on trouve de gros ganglions au delà du foie, d'autres autour du duodénum et du pancréas, d'autres encore, dont plusieurs pigmentés en brun, au delà de la rate. Enfin, on remarque des amas adénoïdes là où il n'existe pas normalement de ganglions, par exemple dans l'épaisseur des feuillets de l'épiploon et d'une façon générale dans tous les replis péritonéaux.

La consistance de ces ganglions est variable ; quelques uns sont rosés et durs, d'autres jaunâtres et ramollis, avec des formes intermédiaires.

La masse des ganglions mésentériques pèse 1250 grammes.

Le fond de l'utérus en place est mobile et libre d'adhérences. La région cervicale de l'organe est dure au toucher et par l'abdomen on sent que la portion supérieure du vagin est infiltrée; le tissu cellulaire du plancher du petit bassin est également envahi et présente une consistance lardacée. Après ablation de l'utérus et de la moitié supérieure du vagin, on constate un cancer végétant du col propagé aux culs-de-sac et respectant le corps.

L'uretère gauche est englobé dans la néoplasie du petit bassin, il en est résulté une hydro-néphrose, l'uretère a le calibre du doigt, le bassin est dilaté et le kyste atteint le volume d'une grosse orange. Les reins sont très pâles, leur substance corticale présente des stries jaunâtres.

Poids : Rein gauche 140 grammes.

— droit 195 grammes.

Indépendamment des ganglions signalés plus haut dans le domaine du tube digestif et de ses annexes, il existe d'énormes ganglions lombaires, iliaques et inguinaux. Deux très gros ganglions iliaques placés de chaque côté de la symphyse rétrécissent l'entrée du petit bassin, celui de gauche renferme un contenu puriforme.

Poumons. — Adhérences pleurales des deux côtés. Pas de tubercules. A la base droite, épanchement pleural séro-fibrineux, d'environ un litre. Les deux poumons présentent de l'œdème et du pus dans les bronches. Aux hiles, ganglions hypertrophiés.

Poids : G. 480

D. 455.

Le cœur présente une symphyse péricardique totale, lâche et facilement séparable. L'épicarde montre quelques suffusions sanguines. Le myocarde est mou et pâle. Pas de lésions valvulaires ni d'adhérences de l'aorte. Adhérences du péricarde pariétal et des deux poumons.

Poids = 345.

Gros ganglions dans le médiastin.

Le corps thyroïde est normal.

On constate dans les aisselles les gros paquets ganglionnaires observés pendant la vie.

Examen microbiologique.

Le 16 juillet, sept heures après la mort, on enlève sur le cadavre un gros ganglion axillaire. Après avoir cautérisé avec soin sa surface, on prélève aseptiquement du liquide à son intérieur au moyen d'une pipette stérilisée. On ensemence trois bouillons et un agar glyciné et ces quatre tubes de culture sont mis à l'étuve à 36 degrés.

Le 17 juillet, après vingt-quatre heures de culture, les trois tubes de bouillon présentent de nombreux flocons blanchâtres, lourds, qui, par agitation, ne troublent pas le liquide. L'une de ces cultures examinée montre un *coccus en chaînettes*, prenant le Gram, et qui se trouve à l'état de pureté.

Un lapin est inoculé à la peau de l'oreille gauche avec quelques gouttes du bouillon examiné. Vingt-quatre heures après (18 juillet), on lui trouve l'oreille gauche pendante, tuméfiée, chaude, violacée. Cet état persiste pendant plusieurs jours, puis le lapin paraît se rétablir, bien qu'il ait notablement maigri. Il finit par mourir dix jours après (l'autopsie n'a pas été faite).

Un cobaye inoculé le même jour que le lapin, mais sous la peau de la cuisse, n'a pas présenté de phénomènes pathologiques locaux. Sa température n'a pas été prise.

La culture primitive sur agar a donné du streptocoque à l'état de pureté.

Sur les coupes du ganglion axillaire qui a servi à l'examen

bactériologique (fixation par l'alcool, inclusion dans la paraffine, coloration par la méthode de Gram), on retrouve des amas de streptocoques dans des vaisseaux qui semblent appartenir au système lymphatique.

Les microbes n'ont pas été recherchés sur les coupes des autres organes.

En somme, le ganglion axillaire prélevé sur cette femme suffisamment tôt après la mort pour qu'on n'ait pas à craindre d'infection cadavérique, contenait à l'état de pureté un streptocoque capable de donner l'érysipèle au lapin.

Ce streptocoque est sans doute l'agent de la septicémie dont est morte la malade. Il a vraisemblablement pénétré par l'utérus ulcéré et on ne peut lui faire jouer aucun rôle dans la pathogénie de la lymphadénie.

Examen histo-pathologique.

1° *Ganglions axillaires et épitrochléens.* — Pris sept heures après la mort (fixation par l'alcool, inclusion dans la paraffine). Ces ganglions ne renferment aucun élément pouvant rappeler un cancer utérin. Ils présentent les caractères de l'hypertrophie simple, sans altérations de structure. Cependant certains vaisseaux lymphatiques contenant des streptocoques sont le siège d'une coagulation de fibrine sous forme filamenteuse qui est peut-être une thrombose pathologique.

Le ganglion épitrochléen est entouré d'une capsule fibreuse multi-lamellaire très épaissie (périadénite chronique).

2° *Utérus, foie, rate, rein, cœur.* — (Fixation par le liquide de Müller pendant six semaines. Lavage à l'eau courante vingt-quatre heures. Tranches minces, d'1 millimètre, incluses dans la paraffine et coupées mécaniquement. Coloration double par l'hémathéine et l'éosine).

Utérus. — Coupes intéressant toute l'épaisseur du col utérin. Ces coupes présentent, par rapport au canal cervical, deux zones :

L'une interne, cancéreuse, de 12 à 15 millimètres d'épaisseur ;

L'autre externe, qui offre des lésions diverses mais n'est pas encore envahie par le cancer.

A. *Zone cancéreuse.* — Carcinome alvéolaire typique. — Le contenu des alvéoles est formé par des cellules épithélioïdes, de forme et de grosseur très différentes, n'affectant aucune disposition constante par rapport à la paroi. Cependant, dans un grand nombre d'alvéoles, le centre de la masse épithéliale s'est séparé d'une couche de cellules appliquées contre la paroi en donnant l'apparence d'une couche génératrice.

Par places, les cellules des alvéoles ont une disposition lamelliforme concentrique.

Souvent, les alvéoles contiennent des masses épithéliales sans noyau net, mais seulement munies de débris nucléaires. Ces masses paraissent résulter de la fusion de cellules cancéreuses nécrobiosées.

Les cellules cancéreuses ont des formes et des dimensions très dissemblables. Les noyaux sont également polymorphes. On rencontre en abondance des formes cellulaires incluses les unes dans les autres, des apparences coccidiennes, des vacuoles claires trouant le protoplasma, etc., etc.

Beaucoup d'alvéoles contiennent des débris hématiques, d'autres renferment des globules blancs.

Le stroma est formé de tissu fibreux ; on y rencontre une grande quantité de leucocytes et des noyaux allongés qui paraissent appartenir à des fibres musculaires lisses et à des cellules conjonctives du type fibreux.

B. *Zone externe.* — Elle est formée par le tissu utérin

même : faisceaux de fibres musculaires lisses séparés par des tractus conjonctifs plus larges qu'à l'état normal. Tout autour des vaisseaux, qui sont nombreux dans cette région, il existe une zone de cellules lymphoïdes très serrées, qu'il est difficile, en l'absence d'une étude plus spéciale, de rattacher à de l'inflammation plutôt qu'à des formations leucémiques. Ça et là, sur la limite des deux zones, on voit quelques alvéoles cancéreux.

Somme toute, il s'agit d'un *carcinome alvéolaire* du col utérin, cette variété de cancer du col, plus rare que l'épithéliome lobulé qui prend naissance dans l'épithélium malpighien de la face vaginale.

Foie. — Les coupes du foie confirment d'une façon évidente le diagnostic de leucocythémie. Il existe, en effet, dans les espaces-portes des dépôts lymphoïdes plus ou moins volumineux sur les coupes traitées par l'hématéine et l'éosine.

Ces amas lymphoïdes sont constitués comme il suit : une trame formée de tissu connectif disposé en un réticulum dans les mailles duquel sont accumulés de petits leucocytes mononucléaires.

Au milieu de ces masses lymphoïdes, on reconnaît aisément les éléments constituant de l'espace-porte ; mais les vaisseaux sanguins et surtout les canaux biliaires ont leur paroi conjonctive très amincie et comme mangée par la formation lymphoïde.

Les cellules hépatiques sont parfaitement colorables et ne renferment pas de gouttelettes graisseuses. Les trabécules sont seulement très amincies.

Les capillaires intra-lobulaires sont extraordinairement dilatés et bourrés de globules. Les globules blancs, comme dans tous les autres organes examinés, sont très nombreux par rapport aux rouges ; ils appartiennent tous à la variété des petits lymphocytes mononucléaires. Ça et là, très rarement.

on trouve dans un capillaire de très grosses cellules à protoplasma abondant et finement granuleux, à gros noyau mûriforme.

Les veines sus-hépatiques ne présentent rien d'anormal.

Rate. — Le tissu splénique paraît normal.

Rein. — Les coupes de rein montrent une lésion dégénérative accentuée de l'épithélium des *tubuli contorti*. Beaucoup de noyaux ne se colorent pas; le protoplasma cellulaire est vitreux, fragile. Il s'agit là d'une nécrose épithéliale.

Pas de sclérose intertubulaire ni glomérulaire.

Sous la capsule et autour des gros vaisseaux, on rencontre des amas de cellules lymphoïdes qui sont vraisemblablement des dépôts leucémiques.

Cœur. — Pas de lésions interstitielles.

Les fibres musculaires sont très atrophiées; leur largeur est en maint endroit d'un et demi à deux fois moindre qu'à l'état normal.

Dans la plupart des fibres, le protoplasma périnucléaire tend à augmenter et le nombre des cylindres primitifs à diminuer.

Cette importante lésion se trahit sur les coupes transversales par une apparence annulaire et sur les coupes longitudinales par une apparence tubulaire de la fibre. C'est un véritable retour à l'état embryonnaire.

Le lecteur pourra d'abord éprouver quelque surprise à nous voir rapprocher des cancers multiples l'observation précédente.

Quelques mots d'explications nous paraissent nécessaires.

Le sang est un tissu dont la cellule fondamentale est le globule blanc avec ses diverses variétés. Ce tissu peut,

comme tous les autres, donner naissance à des tumeurs bénignes ou malignes, tumeurs coulantes comme leur tissu d'origine. Les premières sont à peu près complètement ignorées. Peut-être, suivant la remarque de M. Bard, faudrait-il interpréter dans ce sens certaines anémies légères, mais tenaces. Quant aux tumeurs malignes, méconnues par l'immense majorité des auteurs, elles ont été mises en lumière par M. Bard.

Sous la dénomination commune de diathèse lymphogène, quelques auteurs, entre autres Wunderlich, en Allemagne, Jaccoud et Labadie-Lagrave, en France, ont englobé une série d'affections diverses : la leucocythémie, l'adénie de Trousseau et le mycosis fongoïde. Si les recherches récentes en ont définitivement éliminé ce dernier, il reste toujours en présence les deux premières.

Or l'adénie, loin d'être une forme d'une maladie plus générale n'est pas même une affection univoque : « ... il résulte pour moi des faits que j'ai eu l'occasion d'observer ou d'analyser, que les faits que l'on a décrits sous ce nom appartiennent pour la plupart au cancer des ganglions lymphatiques, mais que l'on a aussi confondu avec eux des adénites infectieuses spéciales ¹ ».

Quant à la leucocythémie, elle est bien de par son histoire clinique et malgré quelques tentatives de démembrement anatomique basées sur des caractères secondaires comme

¹ Bard. — De la leucocyth. considérée comme le cancer propre du sang. Lyon médical, 1888 n° 7, p. 243. — Guillermet De l'adénie, sa nature infectieuse. Th. Lyon. — Lannois et G. Roux. Un cas d'adénie infectieuse due au staphyl. doré. Revue de médecine, 1890.

les dimensions des leucocytes ou les caractères histo-chimiques de leurs granulations, elle est bien, disons nous, une entité morbide¹.

« L'idée d'y voir le cancer propre du sang se serait sans doute dès longtemps et naturellement présentée à l'esprit des cliniciens s'ils n'avaient été détournés d'une pareille conception par la notion anatomique courante que l'on se fait du cancer; celui-ci en effet reste, aux yeux de tous, une production solide, un gonflement des tissus, et le nom même de tumeur vient précisément de là. Par contre, tout dans l'histoire clinique de la maladie nous prépare à cette manière de voir : l'accroissement du tissu pathologique, c'est-à dire des globules blancs en excès, se présente, comme dans le cancer, dès l'origine même du mal et se développe progressivement; il présente une tendance à persister et à s'accroître, comme le tissu des tumeurs, il est étranger à tout travail inflammatoire pro-

¹ M. Bard pense toutefois qu'on a confondu avec la leucocythémie véritable ayant son origine dans la multiplication exagérée des globules blancs circulants avec ou sans noyaux secondaires fixés dans les tissus très vasculaires, tels que le foie, des cas de cancer primitif des ganglions. Pour lui, il y aurait entre ces deux ordres de faits, entre autres différences, la suivante. Les noyaux secondaires développés au sein d'organes ne contenant pas normalement de tissu réticulé, le foie ou le rein par exemple, auraient une trame de tissu réticulé véritable dans les cancers ganglionnaires; ils en seraient dépourvus dans la leucocythémie proprement dite. Cette conception dérive de la doctrine spécifique. Les cellules conservant leurs propriétés biologiques pendant la multiplication néoplasique, seules les cellules lymphatiques ou cellules fixes des ganglions, distinctes pour M. Bard des globules blancs du sang, auraient la propriété d'édifier du tissu adénoïde vrai.

prement dit; il arrive à la production d'une cachexie spéciale et finalement il aboutit toujours à la mort sans qu'aucun traitement connu ait jamais pu l'entraver dans sa marche ¹. »

Maintenant, que le cas ci-dessus ressortisse bien à la leucocythémie vraie, le fait ne nous paraît pas douteux le moins du monde. Multiplication exagérée des globules blancs dans le sang circulant, hypertrophies ganglionnaires multiples et progressives, caractères si spéciaux du rein et du foie, tout nous paraît concorder dans ce sens.

L'hypothèse d'une leucocytose analogue à celle qu'on rencontre d'ordinaire dans le cancer ², n'est pas soutenable en présence du nombre énorme des globules blancs, et nous ne nous y arrêterons pas.

Il faudrait alors voir, dans l'hypertrophie ganglionnaire, le fait d'adénites multiples syphilitiques ou autres. Nous opposerons à cette manière de voir la marche lentement et fatalement progressive des tumeurs, l'inutilité constatée de tout traitement; enfin et surtout l'existence de noyaux adénoïdes dans le foie, l'épiploon, le rein.

¹ Bard, *ibid.*, p. 240.

² Alexandre. — La leucocytose dans le cancer, th. Paris, 1887.

CONCLUSIONS

I. La rigueur des conditions imposées à deux cancers évoluant chez le même sujet, pour qu'ils puissent être à coup sûr considérés comme primitifs, rend très rares les cas certains de cette coexistence.

II. Ces cas existent néanmoins sans doute possible.

III. La leucocythémie ayant été considérée comme le cancer propre du sang (Bard), la coexistence d'une leucocythémie ganglionnaire et d'un cancer de l'utérus, pourrait être présentée comme un nouvel exemple de deux néoplasmes malins évoluant indépendamment chez le même sujet.

Vu, bon à imprimer
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LÉPINE.

Vu, bon à imprimer
LE DOYEN,
LORTET.

Vu, bon et permis d'imprimer
LE RECTEUR,
E. CHARLES.

BIBLIOGRAPHIE

Outre les auteurs cités dans le courant de notre travail, consulter les mémoires suivants :

Virchow. — Geschwülste. Bd. I, S. 54 u. 55.

R. Maier. — Allgemeine pathol. Anatomie 1871. S. 449.

Förster. — Lehrbuch der pathol. Anat. 1865 u. 1873.

Von Winncarter. — Beiträge zur Statistik der Carcinom, 1878.

Perls. — Allgemeine Pathologie, 1879

Lucke. — Die Lehre von den Geschwülsten in Pitha-Billroth's Handbuch.

Ricard. — De la pluralité des néoplasmes chez un même sujet et dans une même famille. Th. Paris 1885.

Michelshon. — Inaugur. Dissertat. Berlin 1889.

Schimmelbusch. — Langenbeck's Archiv. Bd. XXXIX. Heft 4.

Billroth. — Allgemeine chirurg. Pathologie und Therapie, 1889.

TABLE

AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION.	7
CHAPITRE PREMIER. — Exposé des cas déjà connus . . .	13
CHAPITRE II. — Un cas de leucocythémie ganglionnaire et de cancer de l'utérus. Essai d'interprétation . . .	37
CONCLUSIONS.	51
BIBLIOGRAPHIE	53

